

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002515

新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的相关影响因素分析

陈 满¹, 陈涌涌¹, 赵 璐², 胡华斌¹, 陈香均³

(重庆市第五人民医院 1. 内分泌科; 2. 心血管内科, 重庆 400062; 3. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的相关影响因素。**方法:**收集 2017 年 12 月至 2018 年 6 月在重庆市第五人民医院内分泌科住院的新诊断 2 型糖尿病患者 157 例为研究对象, 以 WHO-西太平洋区成人肥胖诊断标准, 即体质指数 (body mass index, BMI) 25 kg/m^2 为切点分为非肥胖组 87 例, 肥胖组 70 例, 分析新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的常规生化指标。**结果:**肥胖组年龄 ($P=0.014$)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) ($P=0.036$)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA) ($P=0.010$) 均低于非肥胖组, 差异有统计学意义。Spearman 相关分析显示, 年龄 ($r=-0.191, P=0.017$)、TBA ($r=-0.211, P=0.008$) 与 2 型糖尿病肥胖发病呈负相关, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) ($r=0.178, P=0.027$) 与 2 型糖尿病肥胖发病呈正相关, 差异有统计学意义。二元 logistic 回归分析显示, TBA ($OR=0.551, 95\%CI=0.317-0.957, P=0.034$) 使 2 型糖尿病肥胖发病的风险降低了 44.9%。**结论:**胆汁酸可能是新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的独立保护因素。

【关键词】肥胖; 2 型糖尿病; 胆汁酸**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-11-26

Analysis of influencing factors in obese patients with newly diagnosed type-2 diabetes mellitus

Chen Man¹, Chen Yongyong¹, Zhao Lu², Hu Huabin¹, Chen Xiangjun³

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Cardiology, The Fifth People's Hospital of Chongqing; 3. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the influencing factor in obese patients with newly diagnosed type-2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** From December 2017 to June 2018, a total of 157 patients with newly diagnosed T2DM in the endocrinology department from the Fifth People's Hospital of Chongqing, were selected and divided into the obese group ($n=70$) and the non-obese group ($n=87$) according to different cut-offs for body mass index (BMI) of 25 kg/m^2 on the basis of WHO-Western Pacific diagnostic criteria for adult obesity. The routine biochemical indexes of obese patients with newly diagnosed T2DM were compared and analyzed to explore the influencing factors. **Results:** Age ($P=0.014$), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P=0.036$), and total bile acid (TBA) in the obese group ($P=0.010$) were lower than those in the non-obese group. Spearman correlation analysis showed that the onset of obesity in T2DM was negatively correlated with age ($r=-0.191, P=0.017$) and TBA ($r=-0.211, P=0.008$), and positively correlated with C-reactive protein (CRP) ($r=0.178, P=0.027$). Binary logistic regression analysis showed that TBA ($OR=0.551, 95\%CI=0.317-0.957, P=0.034$) decreased the risk of the onset of obese in T2DM by 44.9%. **Conclusion:** Bile acid may be an independent protective factor for obese patients with newly diagnosed T2DM.

【Key words】obesity; type-2 diabetes mellitus; bile acid

随着我国经济的发展和生活方式的转变, 肥胖和 2 型糖尿病的发病率呈逐年增长趋势。新近流行病学调查研究显示, 我国成人肥胖率为 12.2%^[1]。同

时, 我国成人糖尿病患病率高达 10.9%, 其中肥胖糖尿病患病率为 16.4%^[2], 呈高发趋势。既往研究表明, 2 型糖尿病易并发各种糖尿病并发症, 特别是并发糖尿病大血管病变, 成为糖尿病患者致残、致死的主要因素^[3], 严重影响患者的预后和生活质量。因此, 早期防治糖尿病对延缓糖尿病的发生发展显得

作者介绍: 陈 满, Email: cm124269144202@163.com,

研究方向: 2 型糖尿病与肥胖、代谢综合征相关的研究。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200528.1614.002.html>

(2020-05-29)

至关重要^[4]。临床上常见初诊肥胖 2 型糖尿病患者伴有多种代谢指标异常,如血脂、血尿酸、血清胆汁酸等常规生化指标异常。但既往关于这些指标的相关影响因素研究结论不尽统一,且既往研究更多的是关注危险因素,保护因素方面的研究鲜有报道。据此,本研究回顾性调查重庆市第五人民医院内分泌科住院的新诊断 2 型糖尿病患者临床资料,探索新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的相关影响因素,以期对制定肥胖 2 型糖尿病筛查策略及预防措施提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 12 月至 2018 年 6 月在重庆市第五人民医院内分泌科住院的新诊断 2 型糖尿病患者为研究对象。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,所有患者均为初次确诊的 2 型糖尿病,均符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断标准^[5],均未使用降糖药物治疗,均为重庆地区常住居民。排除标准:既往已诊断 2 型糖尿病;1 型糖尿病、LADA 及所有继发性糖尿病;糖尿病急性并发症;严重肝肾损害;妊娠或哺乳期;精神疾病;长期卧床史;急慢性感染;癌症病史;具有垂体前叶、性腺、甲状腺、肾上腺皮质功能紊乱的证据。最终共 157 例患者纳入研究,其中男性 113 例,女性 44 例,平均年龄(52 ± 12)岁,平均体质指数(body mass index,BMI)为(26.7 ± 11.5) kg/m^2 ,以 WHO-西太平洋区成人肥胖诊断标准,即 BMI 25 kg/m^2 为切点^[6],BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 为非肥胖组(87 例),BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖组(70 例)。本研究通过重庆市第五人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集入选研究对象的一般临床资料,包括人口学资料(姓名、性别、年龄、民族、居住地址)、现病史(糖尿病及肥胖病史、用药或其他治疗情况)、既往史;人体测量学资料包括

体质量、身高,并计算 BMI=体质量(kg)/身高(m)²。

常规血生化指标包括空腹葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG;己糖激酶法),糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c;高效液相色谱法),血清总胆固醇(total cholesterol, TC;酶法),甘油三酯(total triglyceride, TG;酶法),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C;均相测定法),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C;均相测定法),C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP;免疫透射比浊法),胱抑素 C(cystatin C, Cys-C;免疫透射比浊法),尿酸(uric acid, UA;尿酸酶法),总胆汁酸(total bile acid, TBA;循环酶法)。所有研究对象均接受 75 g 口服葡萄糖耐量试验。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计学处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分比表示。正态性检验采用正态概率图法,偏态分布数据(TG、TBA、CRP)经由自然对数转换符合正态分布后再行统计分析。2 组间比较,计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验。指标间关系判定采用 Spearman 相关分析。将单因素分析中有统计学意义及临床上或既往研究中认为有意义的相关因素,纳入二元 logistic 回归模型进行多因素分析,多因素分析采用逐步回归法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同 BMI 组相关指标比较

肥胖组男性占 70%,非肥胖组男性占 73.6%,2 组间差异无统计学意义($P=0.624$)。与非肥胖组相比,肥胖组年龄更小[(49.7 ± 11.5)岁 vs. (54.3 ± 11.3)岁],差异有统计学意义($P=0.014$)。FPG 和 HbA1c 在 2 组间无统计学差异。肥胖组 HDL-C 低于非肥胖组,差异有统计学意义($P=0.036$),TC、TG、LDL-C 在 2 组间无统计学差异。肥胖组 TBA 低于非肥胖组,差异有统计学意义($P=0.010$);Cys-C、UA 和 CRP 在 2 组间无统计学差异。具体见表 1。

表 1 不同 BMI 组相关指标比较

组别	性别(n, %)		年龄(岁)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
	男	女					
非肥胖组(n=87)	64 (73.6)	23 (26.4)	54.3 ± 11.3	8.8 ± 2.8	10.6 ± 2.9	4.9 ± 1.3	2.9 ± 3.3
肥胖组(n=70)	49 (70.0)	21 (30.0)	49.7 ± 11.5	9.1 ± 3.0	9.9 ± 2.2	5.1 ± 1.3	3.8 ± 3.9
t 值	-0.491		-2.492	0.676	-1.576	0.774	1.732
P 值	0.624		0.014	0.500	0.117	0.440	0.085
组别	HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)	Cys-C (mg/L)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	CRP (mg/L)
非肥胖组(n=87)	1.0 ± 0.3		2.9 ± 1.0	0.7 ± 0.3	326.0 ± 107.6	8.0 ± 5.1	6.7 ± 23.5
肥胖组(n=70)	0.9 ± 0.2		2.9 ± 0.9	0.7 ± 0.1	348.2 ± 94.9	6.6 ± 6.1	6.5 ± 15.6
t 值	-2.111		-0.157	-1.294	1.354	-2.595	1.911
P 值	0.036		0.876	0.198	0.178	0.010	0.058

2.2 2 型糖尿病肥胖发病的单因素相关分析

Spearman 相关分析显示,年龄($r=-0.191, P=0.017$)、TBA ($r=-0.211, P=0.008$)与 2 型糖尿病肥胖发病呈负相关,CRP ($r=0.178, P=0.027$)与 2 型糖尿病肥胖发病呈正相关,差异有统计学意义,而 HDL-C、TG、UA 与 2 型糖尿病肥胖发病之间没有统计学意义(表 2)。

表 2 2 型糖尿病肥胖发病的单因素相关分析

变量	r 值	P 值
年龄	-0.191	0.017
HDL-C	-0.157	0.052
TBA	-0.211	0.008
TG	0.116	0.150
UA	0.128	0.113
CRP	0.178	0.027

2.3 2 型糖尿病肥胖发病的多因素相关分析

以是否肥胖发病为因变量,以年龄、HDL-C、TG、UA、CRP、TBA 为自变量,二元 logistic 回归分析显示,TBA ($OR=0.551, 95\%CI=0.317\sim0.957, P=0.034$)使 2 型糖尿病肥胖发病的风险降低了 44.9%(表 3)。

表 3 2 型糖尿病肥胖发病的多因素相关分析

变量	OR (95%CI)	P 值
年龄	0.977 (0.945~1.010)	0.163
HDL-C	0.418 (0.076~2.296)	0.316
TBA	0.551 (0.317~0.957)	0.034
TG	1.179 (0.653~2.129)	0.584
UA	1.000 (0.997~1.004)	0.965
CRP	1.220 (0.913~1.629)	0.179

3 讨 论

近年来,我国肥胖 2 型糖尿病呈现大流行趋势,已成为我国重大的公共健康问题^[2]。因此,有必要分析和探索新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的独立影响因素,包括危险因素和保护因素。了解其临床特征才能更好地指导肥胖 2 型糖尿病的筛查策略、预防措施及治疗方案。

本研究发现,与非肥胖 2 型糖尿病患者相比,新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的年龄更小,平均年龄 49.7 岁, HDL-C 水平更低,差异有统计学意义。同时发现,肥胖 2 型糖尿病患者的 TG 和 UA 水平更高,但差异无统计学意义。其原因可能为青壮年人群,由于进食肉类、油脂、酒类及高嘌呤类食物较多,易养成不良生活习惯,运动量减少,从而导致超重肥胖、糖脂代谢异常、高尿酸血症等代谢综合征表现。

本研究还发现,新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的血清总胆汁酸水平明显低于非肥胖 2 型糖尿病患者。这与李德刚等^[7]的实验研究结果相似,即高脂喂养的肥胖大鼠体内胆汁酸水平明显减少。但在既往关于新诊断肥胖 2 型糖尿病人群的研究中尚无相关报道。进一步行相关分析发现,2 型糖尿病肥胖发病与年龄、总胆汁酸呈显著负相关,与 CRP 呈正相关。logistic 回归分析发现,总胆汁酸使 2 型糖尿病肥胖发病的风险降低了 44.9%。既往所知,胆汁酸是胆固醇在肝脏代谢的终产物,胆汁酸在胆固醇的稳态代谢中起重要作用。新近研究发现,胆汁酸还是一种内分泌代谢调节信号分子,能够通过激活法尼酯衍生物 X 受体(farnesyl derivative X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(G-protein coupled bile acid receptor 5, TGR5)来调节葡萄糖及能量的代谢稳态^[8]。

在糖代谢调节方面:①胆汁酸可以通过激活小肠细胞内的 FXR,诱导其产生 FGF15/19,从而增加胰岛素的敏感性^[9]。②胆汁酸可以通过激活胰岛细胞内的 FXR,从而促进胰岛素的转录与分泌^[10]。③胆汁酸可以通过激活胰岛细胞表面的 TGR5,从而促进胰岛素的分泌^[11]。④胆汁酸还可以通过激活小肠细胞表面的 TGR5,诱导其产生胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),已知 GLP-1 可以促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素,抑制胰岛 α 细胞合成与分泌胰高血糖素,同时还可以延缓胃排空,抑制食欲与摄食^[12]。

在能量代谢调节方面:①胆汁酸可以通过激活小肠上皮细胞内的 FXR,诱导其产生 FGF15/19; FGF19 转基因小鼠能量代谢率明显增加,从而降低体脂含量^[13]。②使用 FXR 激动剂处理小鼠,可以促进白色脂肪组织棕色化,增加棕色脂肪组织能量代谢^[14]。③胆汁酸可以通过激活棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞表面的 TGR5,诱导 2 型甲状腺激素脱碘酶的活性增强,从而使氧气消耗增多,增高能量代谢率^[15]。

既往研究还发现,肥胖和非肥胖人群肠道菌群的种类和数量均存在显著差异^[16]。肠道菌群的构成失衡,能够改变糖脂和能量的代谢稳态^[17]。胆汁酸可以通过激活 FXR 和 TGR5 来抑制肠道菌群的生长,同时调节其构成组分,从而影响着肥胖和糖尿病的发生发展^[18]。

临床研究发现,胆汁酸螯合剂能够降低 2 型糖尿病患者的血浆葡萄糖、糖化血红蛋白水平,改善糖耐量^[19]。胃旁路术后患者血糖下降,体质量减轻。进一步研究发现,减重手术后患者循环中胆汁酸水平明显增加,这可能是血糖及体质量改善的主要原因^[20]。

上述研究提示,胆汁酸在葡萄糖和能量代谢稳态中起着非常重要的作用。健康状态下,胆汁酸可能维持着机体血糖及体质量的动态平衡。因此,低胆汁酸可能增加肥胖 2 型糖尿病的发病风险。

本研究存在以下不足。首先,此研究为单中心临床研究,病例数量不多;其次,研究对象来源于主动就诊的住院患者,存在入选偏倚;再次,此研究为横断面研究,无法证实增加胆汁酸是否能够降低肥胖 2 型糖尿病的发生率。拟在未来的前瞻性研究中探讨胆汁酸的这种保护作用。

综上所述,本研究发现胆汁酸可能是新诊断肥胖 2 型糖尿病患者的独立保护因素。临床工作中可将胆汁酸作为评估肥胖 2 型糖尿病患病风险或潜在患者危险度分层的一种参考指标。

参 考 文 献

- [1] Hou X, Lu J, Weng J, et al. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a National Diabetes and Metabolic Disorders Survey[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57319.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515–2523.
- [3] Lowe G, Woodward M, Hillis G, et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study[J]. Diabetes, 2014, 63(3): 1115–1123.
- [4] Lee KW. Costs of diabetes mellitus in Korea[J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(6): 567–570.
- [5] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539–553.
- [6] Inoue S, Zimmet P, Caterson I, et al. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment[M]. Sydney (Australia): Australasian Society for the Study of Obesity, 2000.
- [7] 李德刚, 高敏, 沙妙青, 等. 从胆汁流量和胆汁酸成分改变初探“胆道不利是肥胖发病的中心环节”[J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 350–354.
- [8] Houten SM, Watanabe M, Auwerx J. Endocrine functions of bile acids[J]. EMBO J, 2006, 25(7): 1419–1425.
- [9] Cicione C, Degirolamo C, Moschetta A. Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver[J]. Hepatology, 2012, 56(6): 2404–2411.
- [10] Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, et al. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(3): 363–372.
- [11] Kumar DP, Rajagopal S, Mahavadi S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR 5 stimulates insulin secretion in pancreatic β cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(3): 600–605.
- [12] Murakami M, Une N, Nishizawa M, et al. Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects[J]. Springerplus, 2013, 2(1): 20.
- [13] Tomlinson E, Fu L, John L, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity[J]. Endocrinology, 2002, 143(5): 1741–1747.
- [14] Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2015, 21(2): 159–165.
- [15] Watanabe M, Houten SM, Matakaki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation[J]. Nature, 2006, 439(7075): 484–489.
- [16] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature, 2013, 500(7464): 541–546.
- [17] Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, et al. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(4): 338–348.
- [18] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, et al. Bile acids and the gut microbiome[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(3): 332–338.
- [19] Hansen M, Sonne DP, Knop FK. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(5): 482.
- [20] Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism[J]. Obesity (Silver Spring), 2009, 17(9): 1671–1677.

(责任编辑: 张学颖)